

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ТОКСОПЛАЗМОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Е.В. НИКИТИНА¹, Е.С. ГОМОН¹, М.А. ИВАНОВА²

Белорусский государственный медицинский университет

Реферат

Статья посвящена вопросам диагностики, лечения и методам профилактики токсоплазмоза во время беременности. Представлен алгоритм лечения и профилактики врожденного токсоплазмоза.

Ключевые слова: беременность, токсоплазмоз, профилактика врожденного токсоплазмоза, лечение и диагностика токсоплазмоза.

Toxoplasma gondii как паразитическое простейшее широко распространена в популяции людей, однако причиной заболевания, обуславливающего у человека клинические проявления, бывает редко.

Токсоплазмоз – это клинически или патоморфологически значимое заболевание, вызванное *T. gondii*, которое необходимо отличать **от инфицирования *T. gondii***, бессимптомного у большинства иммунокомпетентных лиц.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель токсоплазмоза *Toxoplasma gondii* относится к типу Protozoa, подтипу Sporozoa, отряду Eucoccidia. *T. gondii* – облигатный внутриклеточный паразит, размером 4–7 мкм. Возбудитель существует в 3 основных формах: ооцисты, содержащей спорозоиты; цисты (тканевые цисты), содержащей брадизоиты; и тахизоитов.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфектные формы *T. gondii* – тканевые цисты и ооцисты.

Пути заражения человека:

- алиментарный
- трансплацентарный
- трансфузионный
- трансплантационный

Алиментарный путь заражения наиболее частый. Основной фактор передачи – сырое или недостаточно термически обработанное мясо, мясные продукты, с находящимися в нем цистами токсоплазм. Наиболее часто это сырой мясной фарш, который пробуют на вкус для определения количества необходимой соли и пряностей при приготовлении пищи. Огромное значение имеет и плохая кухонная гигиена. К дополнительным факторам передачи инфекции относятся плохо вымытая зелень, овощи, фрукты (с земли), грязные

руки, с находящимися на них ооцистами возбудителя. Ооцисты, занесенные в почву или песок кошками, являются инфицирующим фактором в основном для детей.

Особенно важно, что заражение плода может происходить трансплацентарно. Трансплацентарная передача инфекции возможна лишь при условии заражения женщины во время данной беременности. Тахизоиты токсоплазм в неиммунном организме беременной поражают миометрий, зачаток плаценты с развитием функциональной недостаточности плаценты в дальнейшем, что может привести как к внутриутробной гибели плода, так и рождению ребенка с врожденным токсоплазмозом. При инфицировании *T. gondii* до беременности врожденный токсоплазмоз у плода не развивается, так как токсоплазмы существуют в виде цист, фиксированных в тканях, при этом активно лизируются специфическими антителами, уничтожаются и выводятся макрофагами.

Больной токсоплазмозом человек не представляет эпидемиологической опасности ни для окружающих, ни для медицинского персонала.

ИММУНИТЕТ

Иммунитет при токсоплазмозе нестерильный, инфекционный. Иммунное состояние организма сохраняется одновременно с наличием в организме возбудителя, чаще всего в виде цист. Продуцируемые цистами антигенные метаболиты поддерживают определенный уровень гуморального иммунитета.

КЛИНИКА

Выделяется ряд клинически значимых форм заболевания:

- токсоплазмоз у иммунокомпетентных,
- глазной токсоплазмоз,
- врожденный токсоплазмоз,
- токсоплазмоз у ВИЧ - инфицированных.

У большей части инфицированных людей (90%) клинические проявления заболевания отсутствуют. В преобладающем большинстве случаев при инфицировании наблюдается здоровое носительство паразита, сопровождающееся определенным уровнем специфических антител (класса G, обозначаемых обычно IgG) в сыворотке крови. Бессимптомное инфицирование *T. gondii* не требует каких-либо терапевтических мероприятий, а носитель расценивается как практически здоровый человек.

Поражение глаз, как при остром, так и хроническом приобретенном токсоплазмозе чаще протекает по типу заднего увеита (очагового хориоретинита). Намного реже возможно развитие конъюнктивита, кератита, иридоциклита, центрального экссудативного ретинита, неврита зрительного нерва с исходом в дистрофию последнего, осложненной близорукости.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для лабораторной диагностики токсоплазмоза чаще всего применяют серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА) и его модификации.

Существенное значение в диагностике токсоплазмоза имеет определение классов иммуноглобулинов, в частности IgM и IgG. Специфические антитела иммуноглобулины класса M начинают выявляться доступными методами с первой недели после заражения, достигая максимума к концу месяца, затем снижаются и в 70% случаев исчезают в течение 3 месяцев, возможно персистирование в течение 12–18 месяцев после инфицирования. Иммуноглобулины класса G начинают определяться со второй недели и достигают максимума через 2–3 месяца, циркуляция их сохраняется пожизненно.

Предупреждение врожденного токсоплазмоза

Инфицирование женщины *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) во время беременности и переход паразита к плоду остаётся причиной развития токсоплазмоза у новорожденного или прерывания беременности. Большинство новорожденных при рождении не имеют признаков заболевания, и основные последствия внутриутробного заражения проявляются через месяцы и даже годы после рождения.

Инфицирование токсоплазмой в первую очередь происходит при поглощении с пищей или водой инфектных форм *T. gondii*. Это - цисты в инфицированном и недостаточно термически обработанном мясе или ооцисты, контаминирующие почву, воду и пищевые продукты. Роль контакта с кошками минимальна, если имеет вообще какое-то значение.

В литературе описаны единичные случаи конгенитальной передачи *T. gondii* плоду при реактивации латентной инфекции на фоне вторичного иммунодефицита у матери (ВИЧ-инфекция или приём глюкокортикостероидов по поводу сопутствующей патологии).

Подавляющее большинство случаев инфицирования беременных женщин протекает бессимптомно. У некоторых может наблюдаться слабость, субфебрильная температура и лимфоаденопатия. Очень редко беременные женщины могут иметь нарушения зрения вследствие токсоплазменного хориоретинита, как результата недавно приобретенной инфекции или реактивации хронического процесса. Недавнее исследование показало, что 52% матерей, родивших инфицированных детей, не указывают на какие-либо болезненные состояния в период беременности или на какой-то определённый фактор риска.

Частота вертикальной передачи паразита увеличивается со сроком гестации. В то же время, наиболее тяжёлые клинические проявления у инфицированных детей наблюдаются чаще всего при раннем инфицировании матерей. Иногда диагноз конгенитального токсоплазмоза (КТ) устанавливается уже при первом ультразвуковом исследовании плода или при рождении инфицированного ребёнка. В настоящее время риск развития врожденного токсоплазмоза в странах Евросоюза расценивается как 1-10 на 10 000 новорожденных. Серьезные осложнения (поражения головного мозга и тяжелый хориоретинит) встречались только у 3-5% детей с врожденным токсоплазмозом. По другим данным этот процент колеблется между 9-11%.

Таким образом, статистическое значение врожденного токсоплазмоза выглядит примерно следующим образом: 1-10 человек на 10 000 рождений, среди которых 3-10% имеют тяжелую врожденную патологию, что составляет примерно 4-50 человек на 100 тыс. родившихся детей.

Диагностика в период беременности

Для определения инфицирования в период беременности используются в первую очередь серологические тесты. Систематический серологический скрининг на наличие антител IgG и IgM к *T. gondii* у всех беременных женщин (как можно раньше, идеально - в первом триместре), ежемесячный или потриместровый, является оптимальным. Такой скрининг позволяет выявить сероконверсию (т.е. опасность для плода при инфицировании матери) и начать медикаментозное предупреждение врожденного токсоплазмоза. Такой скрининг узаконен в некоторых странах Европы, например, во Франции и Австрии. Для принятия решения о проведении систематического серологического скрининга необходимо учитывать следующие факторы: встречаемость острой инфекции в данной популяции, стоимость и доступность необходимых тестов.

Серологические тесты

Целью определения антител в сыворотке беременной женщины является установление периода инфицирования: во время беременности или до её наступления. Если серологические тесты указывают на недавнее инфицирование во время беременности, то плод так-

же находится под угрозой инфицирования. Результаты серологических тестов, произведенные в позднем периоде гестации, очень трудно интерпретировать для определения сроков инфицирования. Чем раньше исследована сыворотка, тем больше результаты теста помогут клиницисту. Для серологической диагностики могут использоваться тест-системы, выявляющие IgG, IgM, IgA и IgG - авидность. Это так называемая минимальная токсоплазменная панель, которую должна использовать референс-лаборатория (т.е. лаборатория, наделенная полномочиями производить тесты, результаты которых будут интерпретироваться специалистом по токсоплазменной инфекции для окончательного установления сроков инфицирования беременной женщины).

Тестирование на наличие IgG - и IgM - антител проводится изначально в обычной клинической (не референс) лаборатории. В подавляющем большинстве случаев тестирование в ранние сроки беременности позволяет установить отсутствие инфицирования (при отрицательных результатах как на IgG -, так и на IgM -антитела) или то, что инфицирование произошло задолго до беременности, если результаты теста – это отрицательные IgM - антитела и положительные IgG - антитела. Дальнейшее исследование проводится только с сыворотками тех женщин, у которых результаты показывают положительные или сомнительные IgM -антитела.

Беременные женщины с отрицательными серологическими реакциями представляют собой группу «риска» врожденного токсоплазмоза плода, т.к. 0,5–1,5% из них в течение беременности инфицируются токсоплазмой. Из первично инфицированных во время беременности женщин (группа «повышенного риска») 30–40% передают инфекцию плоду. Следовательно, диспансерному наблюдению по профилактике врожденного токсоплазмоза и обследованию в динамике (1 раз в 1–2 мес.) на протяжении беременности подлежат неиммунные (иммунонегативные) женщины, с целью выявления «свежего» инфицирования.

Приложение 1. Алгоритм серологического тестирования и ведения беременных в женской консультации для предотвращения врожденного токсоплазмоза плода.

Приложение 2. Памятка для серонегативной (неинфицированной) беременной женщины.

Врачи должны помнить, что часто необоснованно упускается из виду промежуток между датой забора материала и датой выдачи результата. Это особенно важно, когда результаты, полученные вне референс-лаборатории, требуют подтверждения токсоплазменной панелью.

Результаты адекватной интерпретации серологического тестирования достигаются при получении полной клинической информации о беременной женщине (период гестации, повод для тестирования, наличие клинических и лабораторных изменений у матери или плода). К сожалению, часто серологические тесты производятся, но не снабжаются достаточной инфор-

мацией о пациентке, что ограничивает объем адекватных рекомендаций.

Следует подчеркнуть, что выявление антител IgM в любой период гестации необязательно свидетельствует о недавнем инфицировании. Антитела IgM могут персистировать после инфицирования в течение 12–18 месяцев, и большинство результатов тестирования с положительными IgM у беременных женщин указывают на отдаленную пастинфекцию, но не указывают на риск для плода. Кроме того, около 60% позитивных результатов по IgM являются ложноположительными, т.е. женщина не имеет IgM вообще, а тест показывает их наличие.

Отрицательные результаты по IgM- и IgG-антителам, равно как и позитивные результаты по IgG, обычно точны даже при производстве на разных коммерческих тест-системах. Именно поэтому начальный скрининг и выводы по этим результатам могут быть завершены акушером-гинекологом без привлечения специалиста по токсоплазменной инфекции (инфекциониста).

Конечная интерпретация результатов серологических тестов должна вывести на три возможности:

1. результаты указывают на недавно перенесенную инфекцию, возможно в период гестации;
2. результаты указывают на то, что инфицирование произошло до беременности;
3. результаты сомнительные, убедительного заключения дать не представляется возможным.

При наличии у женщины убедительных серологических данных в пользу сероконверсии (т.е. она инфицировалась во время беременности) необходимо уточнить, инфицировался ли плод. С этой целью можно использовать ПЦР-технику для определения ДНК токсоплазмы в амниотической жидкости с 18 недели гестации.

Не стоит забывать и об ультразвуковом обследовании плода. УЗИ может выявить наличие изменений у плода, включая гидроцефалию, церебральные или печеночные кальцификаты, спленомегалию и асцит. Особенно убедительны эти данные, если предыдущее исследование не показывало аномалий. В этой ситуации необходимо принимать решение о прерывании беременности совместно с беременной женщиной, или начинать лечение плода внутриутробно.

При установлении инфицирования беременной женщины в период гестации должна быть предпринята попытка предупредить переход паразита к плоду. С этой целью матери назначается спирамицин.

Спирамицин является макролидом и применяется для снижения вероятности вертикальной передачи *T. gondii* уже несколько десятков лет. Однако убедительных данных, основанных на принципах доказательной медицины, до сих пор не получено. Данные, полученные ранее, свидетельствуют об уменьшении частоты конгенитального инфицирования на 60% при использовании спирамицина. Препарат плохо проникает через плаценту к плоду, не является тератогенным. Концентрация спирамицина в тканях плаценты

Приложение 1.

Алгоритм серологического тестирования и ведения беременных в женской консультации для предотвращения врожденного токсоплазмоза



на 50% выше, чем в плазме крови беременной женщины, что создаёт как бы плацентарный лекарственный барьер для *T. gondii*. Препарат назначается обычно до родов при условии отрицательного ПЦР-результата на ДНК ТГ в амниотической жидкости. Как уже говорилось выше, если плод инфицирован, то мероприятия по предупреждению заканчиваются, и начинается лечение врождённого токсоплазмоза. Режим приема спирамицина различается в различных странах, наиболее часто рекомендуется принимать препарат внутрь по 1 г (3000000 ЕД) 3 раза в сутки. Режим приема спирамицина прерывистый: 2 недели приём, 2 недели - перерыв, - и так до родов.

Приложение 2.

Лучший способ защитить своего будущего ребенка от токсоплазмоза – это защитить себя

*(памятка для серонегативной по инфицированию *T. gondii* беременной женщины)*

- Исключите дегустацию сырого мясного фарша. Не пробуйте мясо в процессе кулинарной обработки! Носите перчатки при работе с почвой.
- Мойте руки водой с мылом после каждого контакта с землей, песком, сырым мясом любых животных и немывыми овощами.
- Готовьте себе мясо полностью термически обработанным: не должно быть розового цвета и кровавистого мясного сока!
- Промороженное в течение нескольких дней мясо значительно уменьшает риск инфекции.

- Не пейте непастеризованное молоко.
 - Тщательно мойте все разделочные кухонные доски и ножи после каждого использования.
 - Мойте или снимайте кожуру со всех овощей и фруктов перед едой.
 - Не пейте воду из непроверенного источника.
- Не выпускайте на улицу домашних котят и собак. Кормите кошек только консервированным или сухим кормом или хорошо термически обработанной пищей. Избегайте контакта с кошачьими туалетами, если это невозможно, то используйте перчатки, тщательно мойте руки. Экскременты кошек удаляйте из лотка ежедневно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перинатальные TORCH-инфекции. Karen E Johnson/ Overview of Torch infections / UpToDate, 2002 г.
2. Диагностика и лечение внутриутробных инфекций. Методические рекомендации для врачей – неонатологов. Под редакцией президента РАСПМ, проф. Н.Н. Володина, гл. неонатолога КЗ г. Москвы, Д.Н. Дегтярева, 1998 г.
3. Медицинская Микробиология. Справочник. Главные редакторы акад. РАМН В.И. Покровский, проф. Поздеев. ГЭОТАР Медицина. Москва. 1998 г.
4. Андреева Е.А. Врожденный токсоплазмоз / Е.А. Андреева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 1. – С. 49-52.
5. Балыкина Т.Л. Медико-социальные аспекты профилактики врожденного токсоплазмоза / Т.Л. Балыкина, И.В.

- Маянская, О.А. Невешкина // Медико-социальные и правовые аспекты охраны материнства и детства: Сб. науч. работ / Екатеринбург. НИИ охраны материнства и младенчества. — Екатеринбург, 1992. — С. 22.
6. Барычева Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза / Л.Ю. Барычева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2004. — Т. 49, № 2. — С. 55-59.
7. Безнощенко Г.Б. Беременность и оппортунистические инфекции (вопросы диагностики и врачебной тактики) / Г.Б. Безнощенко, Т.И. Долгих. — Омск: Изд-во ОмГМА, 2002. — 112 с.
8. Грачева Л.И. Случай врожденного токсоплазмоза / Л.И. Грачева, В.С. Музыкантова // Педиатрия. — 1998. — № 9. — С. 88-89.
9. Долгих Т.И. Современный подход к диагностике и лечению токсоплазмоза / Т.И. Долгих. — Омск: Изд-во ОмГМА, 2005. — 45 с.
10. Енькова Е.В. Диагностика токсоплазмоза и клиническая интерпретация результатов // Сборник научных трудов молодых ученых. — Воронеж, 2002. — С. 20.
11. Чебуркин А.В. Клиника и дифференциальная диагностика врожденного токсоплазмоза / А.В. Чебуркин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 1980. — № 5. — С. 53-57.
12. Чебуркин А.В. Критерии и ошибки диагностики токсоплазмоза у детей / А.В. Чебуркин // Токсоплазмоз. — М., 1982. — С. 44-46.
13. Частота инфицирования токсоплазмами женщин с акушерско-гинекологической патологией [Текст] / Е.Д. Даниленко, Д.Б. Гончаров, С.М. Казарян, С.Г. Марданлы, А.А. Асратян // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 1. — С. 11-14.

TOXOPLASMOSIS AND PREGNANCY

E.V. NIKITINA¹, E.S. GOMON¹, M.A. IVANOVA²

Belarusian state medical university, department of obstetrics and gynecology¹

Belarusian state medical university, chair of infectious diseases²

Abstract

The article is dedicated to the issues of diagnostics, treatment and methods of prevention of toxoplasmosis during pregnancy. The algorithm of treatment and prevention of congenital toxoplasmosis is presented.

Key words: pregnancy, toxoplasmosis, prevention of congenital toxoplasmosis, treatment and diagnostics of toxoplasmosis.